

Porównanie skuteczności terapii przyłuszczyca plackowatej drobnoogniskowej metodą PUVA i naświetlaniami UVB 311 nm

Renata Jeziorkowska, Hanna Wolska

Katedra i Klinika Dermatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
p.o. Kierownik: dr hab. n. med. Małgorzata Olszewska

Przeegl Dermatol 2013, 100, 292–296

SŁOWA KLUCZOWE:

przyłuszczyca plackowata drobnoogniskowa, przyłuszczyca plackowata wielkoogniskowa, PUVA, UVB 311 nm.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Renata Jeziorkowska
Klinika Dermatologii
Warszawski Uniwersytet
Medyczny
ul. Koszykowa 82 A
02-008 Warszawa
e-mail:
dermatologia@wum.edu.pl

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. *Small plaque parapsoriasis (SPP)* to choroba o charakterystycznym obrazie klinicznym, przez lata zaliczana do grupy chłoniaków skóry. Obecnie nie jest ona uważana za prekursora ziarniniaka grzybiastego. Chociaż zmiany mogą ustępować samoistnie pod wpływem słońca, zaleca się miejscową glikokortykosteroidoterapię, a zwłaszcza różne formy fototerapii.

Cel pracy. Porównanie skuteczności leczenia SPP naświetlaniami UVB 311 nm i metodą PUVA.

Materiał i metodyka. Badanie przeprowadzono u 88 kolejnych pacjentów leczonych w Klinice Dermatologicznej w Warszawie w latach 2001–2013 z rozpoznaniem SPP potwierdzonym w badaniu histopatologicznym. Naświetlaniami UVB 311 nm (palniki TL-01) leczono 53 osoby, w tym 21 kobiet i 32 mężczyzn, natomiast metodą PUVA z doustnym podaniem psoralenów 35 osób, w tym 13 kobiet i 22 mężczyzn.

Wyniki. U wszystkich pacjentów uzyskano całkowite ustąpienie zmian skórnych. Czas terapii naświetlaniami UVB 311 nm wynosił średnio 10 tygodni, co odpowiadało średniej dawce UV – 22 J/cm², a w przypadku PUVA-terapii 7 tygodni (43,6 J/cm²). U 60,3% pacjentów leczonych UVB 311 nm nastąpił nawrót choroby po średnio 12,2 miesiąca, a u pacjentów leczonych PUVA obserwowano nawrót u 60% badanych po średnio 13,8 miesiąca.

Wnioski. Przeprowadzone badania potwierdzają dużą skuteczność naświetlań UVB 311 nm, porównywalną ze skutecznością PUVA. Uwzględniając przewlekły, nawrotowy przebieg choroby i konieczność stosowania wielokrotnych tur leczenia, wydaje się, że terapia UVB 311 nm powinna być traktowana w SPP jako leczenie z wyboru.

WPROWADZENIE

Pojęcie przyłuszczyca zostało wprowadzone do nazewnictwa medycznego na początku XX wieku przez L.A.J. Brocq'a. Autor uważał, że ze względu na podobieństwo wykwitów skórnych do łuszczyca nazwa ta może obejmować kilka nieopisanych dotąd

jednostek chorobowych o podobnej morfologii oraz niejednoznacznej etiologii. Pierwszy podział przyłuszczyca obejmował: *pityriasis lichenoides chronica*, *pityriasis lichenoides et varioliformis acuta*, *parapsoriasis en plaque-small plaque* i *large plaque* (za [1]).

Zmiany skórne w *small plaques parapsoriasis (SPP)* są stosunkowo charakterystyczne – plamy o średnicy oko-

ło 2–5 cm lub większe, niekiedy do 10 cm, o barwie bladnoróżowej, układające się linijnie lub wydłużone, mogą przypominać odbicie palców rąk na skórze. Morfologia wykwitów jest zwykle jednorodna, zmiany skórne są powierzchowne. Podkreśla się wręcz ich ulotny, zwiewny charakter. W obrazie klinicznym przeważa symetria zmian. Zlokalizowane są one najczęściej na bokach tułowia oraz dosiebnych powierzchniach kończyn górnych i dolnych. Głowa zwykle nie jest zajęta. Niekiedy można stwierdzić pewne odstępstwa od tej reguły – zmiany występują na podudziach, w okolicy pachwin, pach, łopatek. Na ogół nie obserwuje się cech zaniku, nacieku czy poikilodermii, chociaż podczas dużego nasilenia zmian mogą się pojawić plamy rumieniowo-obrzękowe o barwie czerwonej lub brunatnożółtej (stąd dawna nazwa *xantoerythroderma perstans*). Można również spotkać się z wykwitami, w których na powierzchni plam pojawiają się drobne, nieregularne zarysowania (pseudolichenizacja) lub ścięczenie przypominające bibułę (pseudoatrofia). Zmianom skórnym nie towarzyszą dolegliwości ogólne, nie obserwuje się powiększenia węzłów chłonnych na żadnym etapie choroby. Istnieje jednak pewna grupa osób zgłaszających świąd skóry o różnym natężeniu. Zmiany najczęściej pojawiają się sezonowo, głównie w okresach jesienno-zimowych, i mogą ustępować samoistnie pod wpływem promieni słonecznych w lecie [2, 3]. Ze względu na brak wyraźnych dolegliwości pacjenci często nie zgłaszają się do lekarza lub docierają do niego po kilku nawrotach choroby. Diagnostyka powinna się opierać na wynikach badań klinicznych i histopatologicznych. W różnicowaniu bierze się pod uwagę: przyłuszczycę plackowatą wielkoogniskową (ang. *large plaque parapsoriasis* – LPP), *dermatitis seborrhoica*, *eczema nummulara*, *granuloma annulare*, *pityriasis versicolor*, a przede wszystkim *mycosis fungoides* (MF) w fazie rumieniowej. W tym ostatnim przypadku ocena kliniczna musi być bezwzględnie poparta badaniem histopatologicznym. W obrazie histopatologicznym SPP najczęściej stwierdza się nieswoisty stan zapalny, cechy epidermotropizmu, ogniskową parakeratozę lub akantozę. W przypadku istotnych wątpliwości konieczne jest badanie immunohistochemiczne z określeniem fenotypu naciekających limfocytów [2, 3]. Obecnie przeważa pogląd, że SPP, w przeciwieństwie do LPP, nie ulega transformacji w MF [2–4], jednak w piśmiennictwie medycznym spotyka się pojedyncze doniesienia o takich przypadkach [5, 6]. Autorzy fińscy [5] przeanalizowali retrospektywnie 69 pacjentów z SPP i 36 z LPP obserwowanych w ciągu 25 lat. W ich materiale transformację nowotworową w *mycosis fungoides* zaobserwowano nie tylko u 12 (33%) pacjentów z LPP, lecz także u 7 (10%) chorych z SPP. Z kolei Belousova i wsp. [6] opisali przypadek pacjenta, u którego po 3 latach utrzymywania się zmian charakterystycznych dla SPP

wystąpiły większe ogniska, częściowo naciekowe. Stwierdzono w nich histopatologicznie i immunohistochemicznie odchylenia charakterystyczne dla *mycosis fungoides*. U pozostałych 27 pacjentów z przyłuszczycą droбноogniskową obserwowanych przez powyższych autorów od 1,2 roku do 52 lat (średnio 10 lat) nie stwierdzono progresji do MF. Wydaje się, że niepokój powinny budzić nasilający się świąd, skracanie się okresów remisji, zwłaszcza pojawianie się zmian naciekowych. Wybór metody leczenia SPP zależy od rozległości zmian skórnych, częstości występowania nawrotów i pojawienia się dolegliwości świądowych. Chociaż czasami zaleca się aplikację miejscowych glikokortykosteroidów, za podstawowe metody terapeutyczne uważa się naświetlania promieniami ultrafioletowymi. Stosowane są naświetlania szerokozakresowym promieniowaniem UVB, wąskozakresowym UVB (UVB 311 nm), UVA1 oraz naświetlania metodą PUVA.

CEL PRACY

Celem pracy było porównanie skuteczności i odległych efektów leczenia SPP metodą PUVA i naświetlaniami UVB 311 nm.

MATERIAŁ I METODYKA

W badaniu wzięło udział 88 osób, w tym 34 kobiety (38,6%) i 54 mężczyźni (61,4%), zgłaszających się w latach 2001–2013 do Poradni Kliniki Dermatologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Rozpoznanie przyłuszczycy plackowatej droбноogniskowej opierano na obrazie klinicznym i wyniku badania histopatologicznego wykonanym u wszystkich leczonych. Początek zmian skórnych typu SPP stwierdzano najwcześniej od 1987 roku, a najpóźniej od 4 miesięcy. U większości chorych zmiany były zlokalizowane typowo, symetrycznie na dosiebnych powierzchniach kończyn górnych, bokach tułowia, udach, miały charakter owalnych lub okrągłych plam o średnicy 2–10 cm. U wszystkich były one stosunkowo rozległe, 5–20 zmian stwierdzono u 20 osób, 20–50 wykwitów u 58 chorych, a powyżej 50 u 20 leczonych. Rozległość zmian nie różniła się istotnie w grupie leczonej UVB 311 nm i PUVA. Metodami PUVA lub UVB 311 nm było wcześniej leczonych 47 pacjentów. Ogólną charakterystykę pacjentów zakwalifikowanych do poszczególnych form terapii przedstawiono w tabelach I i II.

Naświetlania UVB 311 nm prowadzono w kabinie z palnikami TL-01, 3 razy tygodniowo, rozpoczynając od dawki 0,2 J/cm². Dawkę zwiększano o 0,1 J/cm² co dwa zabiegi. Metodę PUVA stosowano po doustnym podaniu 8-metoksypsoralenu (0,5–0,6 mg/kg m.c., 1 godz. przed naświetlaniami). Zabiegi wykonano

Tabela I. Charakterystyka pacjentów leczonych naświetlaniami UVB 311 nm

Płeć	Wiek [lata]			Czas trwania choroby [miesiące]			Rozległość zmian	
	średnia	SD	rozrzut	średnia	SD	rozrzut	liczba zmian	liczba osób
K = 21 (40%)	65,2	13,9	28–88	42,8	36,5	3–120	5–20	12
M = 32 (60%)	58,1	13,2	30–77	53,5	44,5	3–180	20–50	35
Σ = 53	60,9	13,8	28–88	49,3	41,5	3–180	> 50	6

K – kobiety, M – mężczyźni, SD – odchylenie standardowe

Tabela II. Charakterystyka pacjentów leczonych metodą PUVA

Płeć	Wiek [lata]			Czas trwania choroby [miesiące]			Rozległość zmian	
	średnia	SD	rozrzut	średnia	SD	rozrzut	liczba zmian	liczba osób
K = 13 (37,2%)	60,9	17,8	26–81	34,1	30,0	6–120	5–20	8
M = 22 (62,8%)	55,0	13,0	33–75	38,6	40,5	1–180	20–50	23
Σ = 35	57,2	15,0	26–81	36,9	36,6	1–180	> 50	4

K – kobiety, M – mężczyźni, SD – odchylenie standardowe

w gabinecie wyposażonej w typowe palniki emitujące UVA 320–400 nm, z maksimum emisji przy 365 nm, 3 razy tygodniowo, rozpoczynając od dawki 1,0–1,25 J/cm², którą zwiększano co 3–5 zabiegów o 0,25 J/cm². Wybór metody terapii – naświetlań metodą PUVA (po doustnym podaniu 8-metoksypsoralenu) lub UVB 311 nm, poza ewidentnymi przypadkami całkowitej nietolerancji psoralenów, był losowy i wynikał na ogół z dostępności poszczególnych form naświetlań.

WYNIKI

Charakterystyka pacjentów nie odbiegała istotnie od opisywanej w innych doniesieniach [2, 3, 5], nieco mniejsza niż u innych autorów była w naszym materiale przewaga mężczyzn (54 : 34). Wiek chorych mieścił się w przedziale 26–88 lat, z tym że podobnie jak w innych badaniach wynosił średnio około 50 lat u kobiet i powyżej 60 lat u mężczyzn (tab. I, II). Wyniki leczenia przedstawiono w tabeli III. Istotne jest, że u wszystkich pacjentów, niezależnie od zastosowanej metody, czasu trwania choroby i rozległości ognisk, uzyskano całkowite ustąpienie zmian. Do ustąpienia zmian przy zastosowaniu naświetlań UVB 311 nm potrzebne było średnio 29,9 zabiegu, co odpowiadało średnio dawce 22 J/cm² i 10 tygodniom terapii, a przy zastosowaniu metody PUVA, odpowiednio:

23,7 zabiegu, dawce 43,6 J/cm² i 7,9 tygodnia leczenia. U żadnego z opisywanych pacjentów nie było konieczne przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych. Nawrót zmian obserwowano średnio po 12,2 miesiąca po leczeniu UVB 311 nm i po 13,8 miesiąca u leczonych metodą PUVA.

OMÓWIENIE

Skuteczność PUVA-terapii w SPP potwierdzono pod koniec lat 70. XX wieku. W 1976 roku Gilchrist i wsp. [7] opublikowali doniesienie o skuteczności fototerapii w leczeniu ziarniniaka grzybiastego. Ponieważ, niezależnie od obecnego stanowiska dermatologów, przyłuszczyca drobnoogniskowa przez lata była uwzględniana w kręgu skórnych chłoniaków T, PUVA stała się podstawową metodą terapii przyłuszczyce, w tym przyłuszczyce drobnoogniskowej. W 1999 roku Hofer i wsp. [8] ogłosili wyniki leczenia 14 pacjentów z SPP i 6 z MF za pomocą UVB 311 nm. U wszystkich chorych na przyłuszczycę uzyskano całkowite ustąpienie zmian po 14–27 naświetlaniach. Podobne korzystne efekty terapii wąskozakresowym UVB obserwowali u 16 pacjentów z SPP Herzinger i wsp. [9]. Wyniki z powyższych doniesień pokrywają się z naszymi obserwacjami – wszyscy nasi pacjenci leczeni zarówno metodą PUVA, jak i naświetlaniami

Tabela III. Wyniki terapii naświetlaniami UVB 311 nm i metodą PUVA u pacjentów z SPP

Metoda	Liczba naświetlań		Dawka UV [J/cm ²]		Czas terapii [tygodnie]		Całkowite ustąpienie zmian		Nawroty [miesiące]			
	średnia	rozrzut	średnia	rozrzut	średnia	rozrzut	n	%	n	%	średnia	rozrzut
UVB 311 nm	29,9	11–68	22	4,6–42,2	10	4–23	55	100	32	60,3	12,2	1–36
PUVA	23,7	12–60	43,6	15–78	7,9	4–20	35	100	21	60	13,8	1–72

UVB 311 nm osiągnęli całkowite ustąpienie zmian skórnych. Liczba naświetlań UVB 311 nm konieczna do uzyskania remisji w materiale własnym wynosiła 11–68 (średnia 29,9; dawka 22 J/cm²), co prawie idealnie zgadza się z obserwacjami Herzingera i wsp. [9], którzy stosowali 19–50 zabiegów (średnia 32), oraz Aydogan i wsp. [10]. Równie korzystne jak PUVA działanie UVB 311 nm obserwowali także Duarte i wsp. [11] u 45 pacjentów z LPP i 17 z SPP. W doniesieniu Hofera i wsp. [8] liczba zabiegów mieściła się w przedziale 14–29 (średnia 20). Również dawka promieniowania UVB 311 nm niezbędna w materiale własnym do uzyskania remisji (22 J/cm²) była zbliżona do stosowanej przez innych autorów [8–10]. W piśmiennictwie znajdują się ponadto doniesienia o pojedynczych przypadkach dotyczących w pełni skutecznego leczenia SPP za pomocą UVB 311 nm [4, 12, 13], jednak nie wszyscy autorzy opisują remisję u 100% pacjentów po turze naświetlań UVB 311 nm. Aydogan i wsp. [10] całkowitą remisję uzyskali u 33 z 45 leczonych (73,3%). Generalnie jednak zarówno nasze obserwacje, jak i dane z piśmiennictwa wskazują na wybitną, porównywalną z PUVA skuteczność naświetlań UVB 311 nm w leczeniu SPP. W omawianej grupie pacjentów 47 osób było wcześniej leczonych albo PUVA, albo UVB 311 nm i obecna terapia była kolejną turą. We wszystkich tych przypadkach odpowiedź na leczenie była równie korzystna. Pod względem uciążliwości leczenia dla pacjentów (czas terapii) naświetlania UVB 311 nm nie różnią się istotnie od terapii PUVA. Naświetlania metodą PUVA trwały w naszym materiale średnio 7,9 tygodnia, a UVB 311 nm 10. Uwzględniając jednak mniejsze lub większe doraźne działania niepożądane związane z terapią PUVA (tolerancja psoralenów), można stwierdzić, że leczenie UVB 311 nm było niewątpliwie bardziej przyjazne dla chorych. Podobnie jak u innych autorów [8, 10], po leczeniu obserwowano nawroty: u 60,3% leczonych UVB 311 nm, średnio po 12,2 miesiąca (zakres: 2–36 miesięcy) i u 60,0% leczonych PUVA, średnio po 13,8 miesiąca (zakres: 1–72 miesięcy). Czas remisji uzyskanej w wyniku zastosowania obu metod terapii był podobny.

W terapii chłoniaków skóry stosuje się ponadto naświetlania wąskim pasmem UVA – UVA-1 (340–400 nm), zarówno średnimi, jak i dużymi dawkami [14]. W 2000 roku przedstawiono również przypadek leczenia SPP tym zakresem promieniowania [15]. Leczenie dawkami UVA-1 średnio 50 J/cm² na sesję spowodowało po 15 zabiegach całkowite ustąpienie zmian skórnych. W piśmiennictwie nie ma jednak danych o powszechniejszym stosowaniu tej metody. Ze względu na dostępność naświetlań metodami PUVA i UVB 311 nm wydaje się, że są one obecnie najczęściej stosowanymi technikami leczenia SPP. Wyniki badań własnych potwierdzają równorzędną skuteczność obu rodzajów naświetlań, zarówno pod

względem doraźnej efektywności, jak i wpływu na czas remisji. W związku z tym, że SPP charakteryzuje się wieloletnim, nawrotowym przebiegiem, wymuszającym kolejne tury terapii, wydaje się zasadne uznanie naświetlań UVB 311 nm za terapię z wyboru w tym wskazaniu.

Pozostaje zasadnicze pytanie – jak obie formy leczenia UV wpływają na ewentualne przekształcenie się SPP w MF. Autorzy japońscy, obserwując co prawda przyłuszczycę wielkoogniskową, nie stwierdzili zależności pomiędzy naświetlaniami PUVA lub UVB 311 nm a czasem rozwoju aktywnego nowotworu. Jak wspomniano na wstępie, obecnie uważa się, że SPP – w przeciwieństwie do LPP – nie stanowi zagrożenia rozwojem MF. Należy jednak uwzględnić opisy pojedynczych przypadków tego typu transformacji [5, 6]. Nie wydaje się też, żeby można było pominąć doniesienia, nieliczne, o klonalnej proliferacji limfocytów T obserwowanej w SPP, które pojawiły się w połowie lat 90. XX wieku [16–18]. Pozostaje ponadto możliwość nieprawidłowego pierwotnego rozpoznania. Z tych wszystkich powodów wydaje się, że przyłuszczycza plackowata droбноogniskowa wymaga leczenia, a obecnie najbezpieczniejszą z dostępnych metod terapeutycznych, przy podobnej do naświetlań PUVA skuteczności, jest terapia za pomocą naświetlań UVB 311 nm.

Piśmiennictwo

1. **Samman P.D.:** The natural history of parapsoriasis en plaques (chronic superficial scaly dermatitis) and prereticulotic poikiloderma. *Br J Dermatol* 1972, 87, 405-411
2. **Burgdorf W.H.C., Plewig G., Wolf H.H., Landthaler M. (red.):** Braun-Falco dermatologia. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2010.
3. **Roszkiewicz J., Lange M., Cegielska A.:** Przyłuszczycza – wczesny okres pierwotnego chłoniaka skóry? *Przeegl Dermatol* 2010, 97, 79-83.
4. **Arai R., Horiguchi Y.:** Retrospective study of 24 patients with large or small plaque parapsoriasis treated with ultraviolet B therapy. *J Dermatol* 2011, 39, 674-676.
5. **Vakeva L., Sarna S., Vaalasti A., Pukkala E., Kariniemi A.L., Ranki A.:** A retrospective study of the probability of the evolution of parapsoriasis en plaques into mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol* 2005, 85, 318-323.
6. **Belousova I.E., Vanecek T., Samtsov A.V., Michal M., Kazakov D.V.:** A patient with clinicopathologic features of small plaque parapsoriasis presenting later with plaque-stage mycosis fungoides: report of a case and comparative retrospective study of 27 cases of “nonprogressive” small plaque parapsoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2008, 59, 474-482.
7. **Gilchrest B.A., Parrish J.A., Tanenbaum L., Haynes H.A., Fitzpatrick T.B.:** Oral methoxalen photochemotherapy of mycosis fungoides. *Cancer* 1976, 38, 683-689.
8. **Hofer A., Cerroni L., Kerl H., Wolf P.:** Narrowband (311 nm) UV-B therapy for small plaque parapsoriasis and early-stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1999, 135, 1377-1380.
9. **Herzinger T., Degitz K., Plewig G., Rocken M.:** Treatment of small plaque parapsoriasis with narrow-band (311 nm) ultraviolet B: a retrospective study. *Clin Exp Dermatol* 2005, 30, 379-381.

10. **Aydogan K., Karadogan S.K., Tunali S., Adim S.B., Ozce-
liks T.:** Narrowband UVB phototherapy for small plaque
parapsoriasis. *J EADV* 2006, 20, 573-577.
11. **Duarte I.A.G., Amorim V.A.M., Buense R., Korkes K.L.,
Kobata C., Lazzarini R.:** An evaluation of the treatment of
parapsoriasis with phototherapy. *An Bras Dermatol* 2013,
88, 306-308.
12. **Drucker A.M., Baibergenova A., Rosen C.F., Shear N.H.:**
Narrowband UVB as an effective substitute for psoralen
plus UVA: lessons from a psoralen shortage. *Photoderma-
tol Photoimmunol Photomed* 2012, 28, 267-268.
13. **Takahashi H., Takahashi I., Tsuji H., Ishida-Yamamo-
to A., Iizuka H.:** Digitate dermatosis successfully treated
by narrowband ultraviolet B irradiation. *J Dermatol* 2011,
38, 923-924.
14. **Plettenberg H., Stege H., Megahed M., Ruzicka T., Hos-
okawa Y., Tsuji T.:** Ultraviolet A1 (340-400 nm) photothera-
py for cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*
1999, 41, 47-50.
15. **Kreuter J.A., Gambichler T., Jansen T., Hoffmann K., Alt-
meyer P., von Kobyletzki G.:** UVA1 cold-light photothera-
py of small plaque parapsoriasis. *Acta Derm Venereol*
2000, 80, 390-391.
16. **Haeflner A.C., Smoller B.R., Zepter K., Wood G.S.:** Diffe-
rentiation and clonality of lesional lymphocytes in small
plaque parapsoriasis. *Arch Dermatol* 1995, 131, 321-324.
17. **Burg G., Dummer R., Nestle F.O., Doebbeling U., Haef-
fner A.:** Cutaneous lymphomas consist of a spectrum of
nosologically different entities including mycosis fungo-
ides and small plaque parapsoriasis. *Arch Dermatol* 1996,
132, 567-572.
18. **Ackerman A.B.:** If small plaque (digitate) parapsoriasis
is a cutaneous T-cell lymphoma, even an 'abortive' one, it
must be mycosis fungoides! *Arch Dermatol* 1996, 132,
562-566.

Otrzymano: 22 VII 2013 r.

Zaakceptowano: 30 IX 2013 r.